



REC'D	10 DEC 2004
WIPO	PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 07 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martine PLANCHE'.

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

BR1

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

Cet Imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire DB 540 B W / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 25 SEPT 2003 LIEU 75 INPI PARIS B TOUR D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI		Réserve à l'INPI
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 61114-1900		
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie Cochez l'une des 4 cases suivantes		
2 NATURE DE LA DEMANDE <input checked="" type="checkbox"/> Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> <input type="checkbox"/> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° Date <input type="text"/> <input type="checkbox"/> N° Date <input type="text"/> <input type="checkbox"/> N° Date <input type="text"/>		
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) "PEPTIDES POSSEZANT NOTAMMENT UNE ACTIVITE ANTI-ANGIOGENIQUE ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE".		
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases) <input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique Nom ou dénomination sociale THERAPTOSIS Prénoms _____ Forme juridique S.A. N° SIREN <input type="text"/> Code APE-NAF <input type="text"/> Domicile ou siège Rue Pasteur BioTop Code postal et ville 75015 PARIS Pays FRANCE Nationalité Française N° de téléphone (facultatif) 01.45.68.86.62. N° de télécopie (facultatif) _____ Adresse électronique (facultatif) _____ <input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI
DATE 25 SEPT 2003		
LIEU 75 INPI PARIS B		
0311270		
N° D'ENREGISTREMENT		
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		PEAUCELLE	
Prénom		Chantal	
Cabinet ou Société		Cabinet ARMENGAUD AINE	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		92-1189	
Adresse	Rue	3, Avenue Bugeaud	
	Code postal et ville	751116 PARIS	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01-45-53-05-50	
N° de télécopie (facultatif)		01-45-53-80-21	
Adresse électronique (facultatif)		armengau@club-internet.fr	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt	
		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe			
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Mme. Chantal PEAUCELLE Mandataire n°92-1189 Le 25 septembre 2003		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

" PEPTIDES POSSEDDANT NOTAMMENT UNE ACTIVITE ANTI-ANGIOGENIQUE ET LEURS
APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE "

5 L'invention se rapporte à des peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique et à leurs applications en thérapeutique.

10 Les recherches des inventeurs concernant des peptides thérapeutiquement actifs les ont amené à élaborer des constructions qui se sont révélées de grand intérêt au regard de leurs propriétés anti-angiogéniques.

15 L'invention vise donc de tels peptides et la mise à profit de leurs propriétés thérapeutiques pour élaborer des médicaments. Elle vise ainsi les compositions pharmaceutiques renfermant ces peptides à titre de principe actif. Elle vise également l'utilisation de ces peptides pour fabriquer des médicaments à effet anti-angiogénique, pour le traitement de pathologies liées à une hypervascularisation.

20 Les peptides selon l'invention sont caractérisés en ce qu'il s'agit de peptides cyclisés, répondant à la séquence

SEQ ID N°1 : X₁X₂RGDX₃FGX₄X₅LLFIHFX₆IGSX₇HSX₈IX₉

dans laquelle :

- 25 - les lettres sans indice numérique correspondent aux acides aminés définis par le code international à une lettre.
- X₁ est soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de marquage comme le groupe biotinyle,
- 30 - X₂ est soit un C, auquel cas X₂ = X₄, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X₂ est capable de former un pont lactame avec X₄, l'un de X₂ ou X₄ étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

- X_3 est soit un motif M, soit un motif nor-Leucine
- X_5 est soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGS, GGS, ou encore X_5 est un motif C dont la chaîne latérale (fonction thiol) sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle (Npys; Drijfhout et al., 1988 Int J Peptide protein Res, 32:161-166) situé sur l'extrémité N-terminale de l'acide aminé suivant (L),
- X_6 est soit un motif R, soit un motif K
- X_7 est soit un motif R, soit un motif K
- X_8 est soit un motif R, soit un motif K
- X_9 est un acide aminé aliphatique (comme G, ou A) dont l'extrémité C-terminale est amidée.

Ces peptides comportent de 25 à 35 acides aminés.

Un peptide de ce type répond à la séquence

SEQ ID N°2 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHFRIGSRHSRIG (*indique un pont disulfure reliant les deux motifs C).

D'autres peptides sont tels que définis ci-dessus et présentent un groupe alkylé à leur extrémité N-terminale.

Dans d'autres peptides encore, un ou plusieurs acides aminés sont remplacés par leur forme dextrogyre (Daa).

D'autres peptides selon l'invention répondent à la SEQ ID N°1 ci-dessus, mais comportent une ou plusieurs liaisons peptidiques pour former des bioisostères. On citera par exemple la réduction d'un pont amide en $-\text{CH}_2\text{NH}-$, ou une réaction de rétro-inverso, tels que définis par Goodman et Ro (1995, dans Burger's Medicinal Chemistry. Fifth ed vol.1 pages 803-861, édité par ME Wolff).

Comme variants du peptide de séquence SEQ ID N°2 exposant le motif RGD par un pont disulfure entre deux cystéines, on citera les peptides de séquences SEQ ID N°3 à 10:

SEQ ID N°3 : GG*CRGDMFG*CGGLLRIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°4 : GG*CRGDMFG*CGG-LFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°5 : GG*CRGDMFG*CGGSLFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°6 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHKIGSRHSRIG

5 SEQ ID N°7 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHF^NRIGSRHSRIG (^NR représentant un motif N-alkylarginine)

SEQ ID N°8 : GG*CRGDMFG*CGGLLSRHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°9 : GG*CRGDMFG*CGGLLSIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°10 : GG*CRGDMFG*CGGLLFRHFRIGSRHSRIG

10

D'autres peptides de l'invention comportent une séquence

SEQ ID N°11 : X-R-G-D-M-F-GX'

exposant le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine.

Des peptides préférés de ce groupe répondent aux séquences

SEQ ID N°12 à SEQ ID N°23 :

20 SEQ ID N°12 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGCRHSRIG

SEQ ID N°13 : GGXRGDMFGX'GGLLFIFFRIGCRFSRIG

SEQ ID N°14 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°15 : GGXRGDMFGX'GGLLRIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°16 : GGXRGDMFGX'GG-LFIHFRIGSRHSRIG

25 SEQ ID N°17 : GGXRGDMFGX'GGSLFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°18 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHKIGSRHSRIG

SEQ ID N°19 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHF^NRIGSRHSRIG (^NR représentant un motif N-alkylarginine)

SEQ ID N°20 : GGXRGDMFGX'GGLLSRHFRIGSRHSRIG

30 SEQ ID N°21 : GGXRGDMFGX'GGLLSIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°22 : GGXRGDMFGX'GGLLFRHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°23 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG

Lesdites séquences peuvent être modifiées, c'est-à-dire correspondre au peptide natif mais comporter un ou plusieurs

acides différents, modifiés chimiquement, dès lors que ces modifications n'affecte pas la fonction recherchée. On citera notamment le remplacement de Met par nor-Leu, Arg par N-alkyl Arg, qui permet en particulier de stabiliser la construction.

5 Ces modifications comprennent également un groupe acyle, notamment acétyle en N-terminal.

Les peptides de l'invention sont encore caractérisés en ce qu'ils induisent l'apoptose de cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs $\alpha V\beta 3$.

10 Ils sont en outre avantageusement caractérisés en ce qu'ils subissent une endocytose par des cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs $\alpha V\beta 3$, se localisent au niveau du compartiment mitochondrial et exercent un effet mitochondriotoxique.

15 Lorsqu'on met en contact un peptide tel qu'élabore ci-dessus, ou tel que défini ci-dessus, avec des cellules endothéliales, on observe une reconnaissance spécifique des intégrines $\alpha V\beta 3$ à la surface des cellules endothéliales, ce qui permet l'endocytose du peptide chimère. Une fois 20 internalisé, le peptide se localise transitoirement dans les lysosomes, comme montré en microscopie confocale et se distribue progressivement dans le compartiment mitochondrial.

25 Comme illustré par les exemples donnés ci-après, le traitement de cellules endothéliales primaires humaines avec des doses de peptides de l'ordre du micromolaire conduit à une dissipation du potentiel transmembranaire mitochondrial ($\Delta\psi_m$), à la libération de cytochrome c mitochondrial, à l'exposition de phosphatidyl-sérine et à la condensation de chromatine nucléaire.

30 Ces constructions peptidiques présentent l'avantage d'une absence de toxicité sur les cellules $\alpha V\beta 3$ négatives.

L'invention vise donc également la mise à profit de ces propriétés pour induire sélectivement PMM et l'apoptose de cellules endothéliales angiogéniques dans le cadre de

stratégies thérapeutiques, notamment anti-cancer, traitement de la polyarthrite, de la rétinopathie diabétique.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un peptide, tel que défini ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions se présentent avantageusement sous les formes galéniques appropriées pour leur administration par voie injectable.

On citera en particulier les solutions injectables destinées à une administration par voie intra veineuse.

L'invention vise en outre l'utilisation de constructions peptidiques telles que définies ci-dessus pour fabriquer des médicaments anti-angiogéniques pour le traitement de pathologies dues à une hypervascularisation.

On citera en particulier le traitement de tumeurs solides telles que les tumeurs pulmonaires, les adénomes, les mélanomes, les cancers de la prostate, du sein, du colon, du pancréas, les ostéosarcomes. L'invention s'applique également au traitement de rétinopathies diabétiques et de polyarthrites.

Les posologies des formes d'administration et les traitements seront déterminés par l'homme du métier en fonction de la pathologie à traiter et de l'état du patient.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront donnés dans les exemples qui suivent se rapportant à la construction SEQ ID N°2 (ci-après TEAM-VP)

SEQ ID N°2 : GG*CRGDMFG*C-GG-LLFIHFRIGSRHSRIG-amide

avec ou sans biotine, "*" indiquant une cyclisation par formation d'un pont disulfure. Il sera fait référence aux figures 1 à 3, qui représentent, respectivement,

- la figure 1, l'analyse de la cytotoxicité sur des cellules endothéliales,

- la figure 2, la reconnaissance du motif CycRGD par les intégrines $\alpha V\beta 3$,
- la figure 3, les effets de TEAM-VP sur des mitochondries isolées et des cellules HUVEC.

5

Exemples :

Analyse de la cytotoxicité de TEAM-VP sur cellules endothéliales

- a. Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24h avec 5-30 μM de peptide CycRGD, LLFIHFRIGSRHSRIG-amide (C4) ou TEAM-VP, puis marquées avec la 7-AAD et analysées par cytométrie en flux (Figure 1a).
- b. Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24, 48, 72 et 96h avec 15 μM de TEAM-VP puis marquées avec la 7-AAD et analysées par cytométrie en flux (Figure 1b).

Reconnaissance du motif CycRGD par les intégrines $\alpha V\beta 3$

a. Analyse de la liaison cellulaire :

Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 45 min à température ambiante avec les peptides suivants : GGCRGDMFGCGG-amide (RGD linéaire), GG*CRADMFG*CGG-amide (CycRAD) et GG*CRGDMFG*CGG-amide (CycRGD) (0,5 à 2 μM) marqués FITC et analysées par cytométrie en flux (Figure 2a).

b. Chasse du peptide CycRGD par lui-même:

Les cellules HUVEC ont été pré-incubées ou non pendant 30 min à température ambiante avec 200 μM de peptide CycRGD non marqué avant ajout de peptide FITC-CycRGD (10 μM) pendant 45 min et analysées par cytométrie en flux (Figure 2b).

c. Compétition pour les sites intégrines.:

Les cellules HUVEC ont été pré-incubées ou non pendant 30 min à température ambiante avec 25 μM de peptide CycRGD, CycRAD, GRGDS et GRGES avant ajout de peptide FITC-CycRGD (0,5 μM), puis analysées par cytométrie en flux (Figure 2c).

d. Corrélation entre expression des intégrines, liaison et toxicité des peptides :

Les cellules HUVEC, HMVECd, MCF-7, MDA, HeLa, HT-29, Jurkat, CEM et PBMC ont été marquées avec les anticorps dirigés contre 5 les intégrines $\alpha V\beta 3$ et $\alpha V\beta 5$ et analysées par cytométrie en flux. La liaison du peptide CycRGD et l'induction d'apoptose par TEAM-VP sur les différents types cellulaires ont été mesurées (Figure 2d).

+ Etude du processus d'entrée des peptides :

10 Les peptides FITC-CycRGD et TEAM-VP (FITC) rentrent dans les HUVEC et co-localisent avec les billes de dextran (5h de co-traitement). L'entrée de TEAM-VP et des billes de dextran est inhibée par le traitement Azide de sodium + Déoxyglucose, indiquant une entrée du peptide par endocytose. On n'observe 15 pas d'entrée du peptide FITC-CycRAD dans les HUVEC, ni d'entrée du peptide FITC-CycRGD dans les HeLa.

+ Routage intracellulaire de TEAM-VP :

On observe au confocal des HUVEC traitées avec TEAM-VP pendant 8, 24 et 32h.
 20 TEAM-VP révélé avec la Streptavidine-Texas Red co-distribue avec les lysosomes (anti-Lamp2-FITC) à 8h de traitement et semblerait quitter ces organelles à 24h. TEAM-VP révélé avec la Streptavidine-FITC co-distribue partiellement avec les mitochondries (anti-VDAC) à 24h et totalement à 32h. On 25 n'observe pas de co-distribution avec l'appareil de Golgi (anti-Golgin) tout au long du traitement.

Effets de TEAM-VP sur des mitochondries isolées et des cellules HUVEC

30 a. Effet sur les mitochondries isolées :

Induction du gonflement mitochondrial :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec le peptide CycRGD ou TEAM-VP en présence ou non d'acide bongkrélique (BA, 50 μ M), de cyclosporine A (CsA, 10 μ M), et de DIDS (8 μ M).

Induction de la chute de potentiel membranaire mitochondrial :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec 1 µM de TEAM-VP ou ses contrôles (C1,C2,C3), marquées au JC-1 et analysées en cytométrie de flux (Figure 3a),

5

SEQ ID N°24 : C1= GG*CRADMFG*CGGLLFIHFRIGSRHSRIGamide

SEQ ID N°25 : C1= GG*CRGDMFG*CGGLLFIHFAIGSRHSAIGamide

SEQ ID N°26 : C3= RKKRRQRRGGLLFIHFRIGSRHSRIGamide

10 b. Relargage de cytochrome c :

Les mitochondries isolées ont été incubées avec l'Alaméthicine (5 ug/ml) ou TEAM-VP (10 µM) et le surnageant analysé en Western Blot avec un anti-cytochrome c (Figure 3b).

15 c. Analyse de l'apoptose nucléaire :

15 Les cellules HUVEC traitées avec TEAM-VP (15-40 µM) en présence ou non d'inhibiteur de caspases pendant 8, 16, 24 et 48h ont été marquées au Hoechst et observées au microscope inversé. Les pourcentages de cellules présentant des noyaux intacts, de stade I ou de stade II sont reportés (Figure 3c).

20 d. Induction du la chute de potentiel membranaire mitochondrial et exposition des phosphatidyl séries in cellula :

Les cellules HUVEC ont été incubées pendant 24h avec 15 µM de peptide TEAM-VP; CycRGD et C4 puis marquées au JC-1 ou avec 25 un anti-PARP ou à l'Annexin-V-FITC et analysées par cytométrie en flux (Figure 3d).

+ Relargage cytochrome C in cellula:

Relargage de cytochrome c observé en microscopie après 24h de traitement avec TEAM-VP (10 µM) et double marquage des 30 cellules fixées avec un anti-cytochrome c et un anti-VDAC.

+ Chute de potentiel membranaire mitochondrial in cellula:

Chute de potentiel observée au microscope après marquage au JC-1 des cellules HUVEC traitées pendant 16-24h avec 15 µM de peptide TEAM-VP.

Modèles animaux :

Les modèles animaux mis en œuvre pour démontrer l'efficacité des produits correspondent à ceux classiquement utilisés (voir notamment Kisher et al., 2001 Cancer Research 61:7669-7674,
5 Galaup et al., 2003 Mol Therapy 7:731-740).

REVENDICATIONS

1. Peptides possédant notamment une activité anti-
angiogénique, caractérisés en ce qu'il s'agit de peptides
5 cyclisés, répondant à la séquence

SEQ ID N°1 : X₁X₂RGDX₃FGX₄X₅LLFIHFX₆IGSX₇HSX₈IX₉

dans laquelle :

- les lettres sans indice numérique correspondent aux acides aminés définis par le code international à une lettre.
- X₁ est soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de marquage comme le groupe biotinyle,
- X₂ est soit un C, auquel cas X₂ = X₄, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X₂ est capable de former un pont lactame avec X₄, l'un de X₂ ou X₄ étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.
- X₃ est soit un motif M, soit un motif nor-Leucine
- X₅ est soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore X₅ est un motif C dont la chaîne latérale (fonction thiol) sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle situé sur l'extrémité N-terminale de l'acide aminé suivant (L).
- X₆ est soit un motif R, soit un motif K
- X₇ est soit un motif R, soit un motif K
- X₈ est soit un motif R, soit un motif K
- X₉ est un acide aminé aliphatique (comme G, ou A) dont l'extrémité C-terminale est amidée.

2. Peptide selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la séquence

SEQ ID N°2 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHFRIGSRHSRIG (*indique un pont disulfure reliant les deux motifs C).

5 3. Peptides selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils sont modifiés par rapport au peptide natif et présentent notamment un groupe alkylé à leur extrémité N-terminale et/ou en ce qu'un ou plusieurs acides aminés sont remplacés par leur forme dextrogyre (Daa) et/ou en ce qu'ils comportent une ou plusieurs liaisons peptidiques pour former des bioisostères, par exemple la réduction d'un pont amide en -CH₂NH-, ou une réaction de rétro-inverso.

10

15 4. Peptides selon la revendication 2, dans lesquels le motif RGD est exposé par un pont disulfure entre deux cystéines, en particulier les peptides de séquences SEQ ID N°3 à 10:

SEQ ID N°3 : GG*CRGDMFG*CGGLLRIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°4 : GG*CRGDMFG*CGG-LFIHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°5 : GG*CRGDMFG*CGGSLFIHFRIGSRHSRIG

20 SEQ ID N°6 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHKIGSRHSRIG

SEQ ID N°7 : GG*CRGDMFG*CGGLLFIHF^NRIGSRHSRIG (^NR représentant un motif N-alkylarginine)

SEQ ID N°8 : GG*CRGDMFG*CGGLLSRHFRIGSRHSRIG

SEQ ID N°9 : GG*CRGDMFG*CGGLLSIHFRIGSRHSRIG

25 SEQ ID N°10 : GG*CRGDMFG*CGGLLFRHFRIGSRHSRIG

5. Peptides selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comportent une séquence

SEQ ID N°11 : X-R-G-D-M-F-G-X'

exposant le motif RGD par un pont lactame entre les acides 30 aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine.

6. Peptides selon la revendication 5, caractérisés en ce qu'ils répondent aux séquences SEQ ID N°12 à SEQ ID N°23 :

SEQ ID N°12 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGCRHSRIG
SEQ ID N°13 : GGXRGDMFGX'GGLLFIFFRIGCRFSRIG
SEQ ID N°14 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°15 : GGXRGDMFGX'GGLLRIHFRIGSRHSRIG
5 SEQ ID N°16 : GGXRGDMFGX'GG-LFIHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°17 : GGXRGDMFGX'GGSLFIHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°18 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHKIGSRHSRIG
SEQ ID N°19 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHF^NRIGSRHSRIG (^NR représentant
un motif N-alkylarginine)

10 SEQ ID N°20 : GGXRGDMFGX'GGLLSRHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°21 : GGXRGDMFGX'GGLLSIHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°22 : GGXRGDMFGX'GGLLFRHFRIGSRHSRIG
SEQ ID N°23 : GGXRGDMFGX'GGLLFIHFRIGSRHSRIG

15 7. Peptides selon l'une quelconque des revendications 1 à
6, caractérisés qu'ils induisent l'apoptose de cellules
endothéliales humaines exprimant les récepteurs $\alpha v \beta 3$.

20 8. Peptides selon l'une quelconque des revendications 1 à
7, caractérisés en ce qu'ils subissent une endocytose par des
cellules endothéliales humaines exprimant les récepteurs $\alpha v \beta 3$,
se localisent au niveau du compartiment mitochondrial et
exercent un effet mitochondriotoxique.

25 9. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce
qu'elles renferment une quantité thérapeutiquement efficace
d'au moins un peptide tel que défini dans l'une quelconque des
revendications 1 à 8, en association avec un véhicule
pharmaceutiquement acceptable.

30 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9,
caractérisées en ce qu'elles se présentent sous les formes
galéniques appropriées pour leur administration par voie
injectable, en particulier sous forme de solutions injectables
destinées à une administration par voie intra veineuse.

11. Utilisation de peptides selon l'une quelconque des
revendications 1 à 8, pour fabriquer des médicaments anti-

angiogéniques pour le traitement de pathologies dues à une hypervascularisation.

12. Utilisation selon la revendication 11, pour la fabrication de médicaments pour le traitement de tumeurs solides telles que les tumeurs pulmonaires, les adénomes, les mélanomes, les cancers de la prostate, du sein, du colon, du pancréas, les ostéosarcomes, le traitement de rétinopathies diabétiques et de polyarthrites.

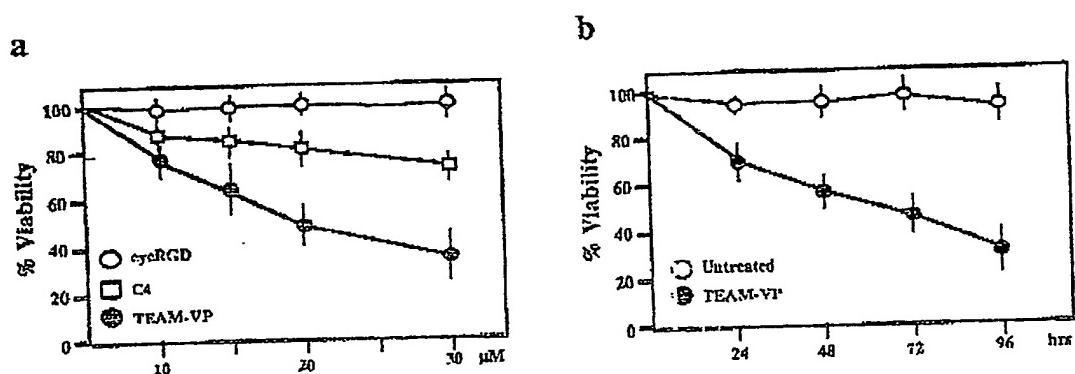


Figure 1

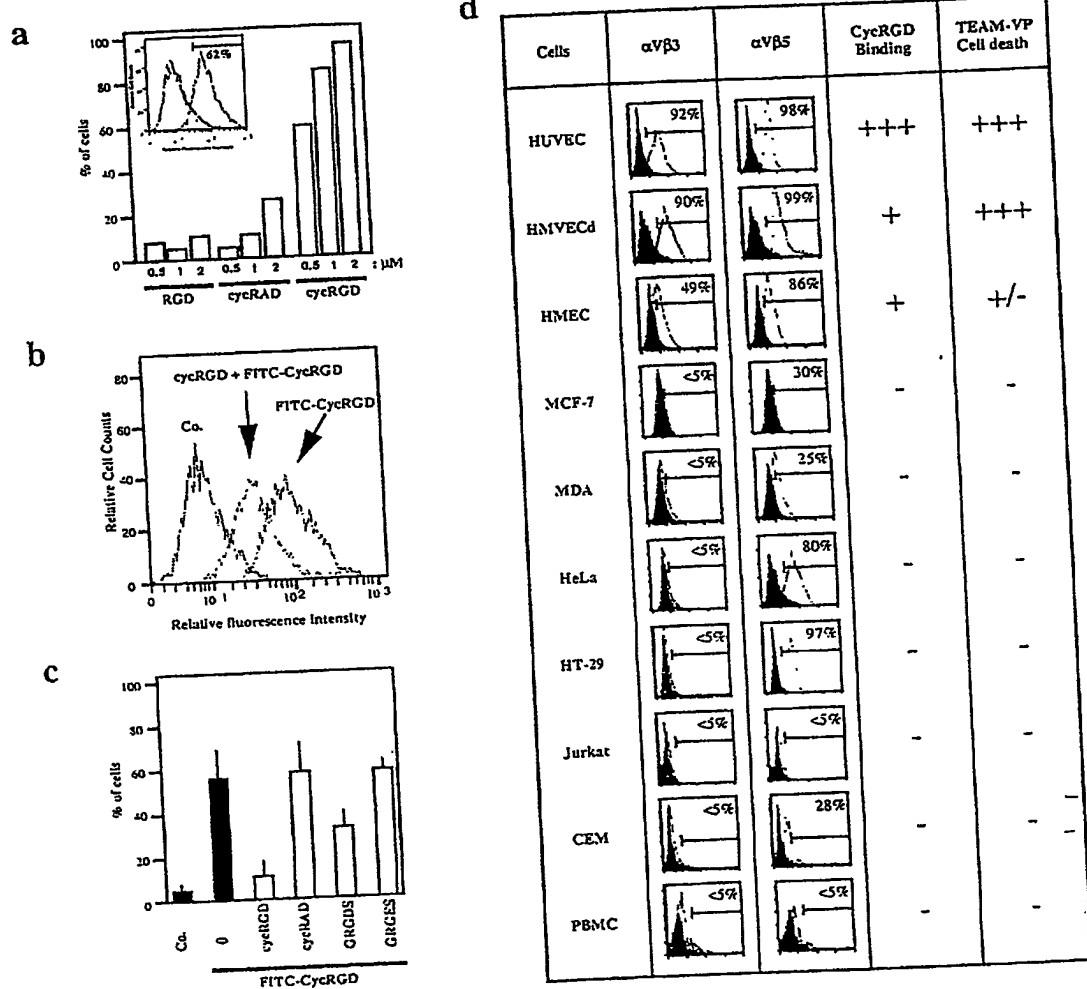


Figure 2

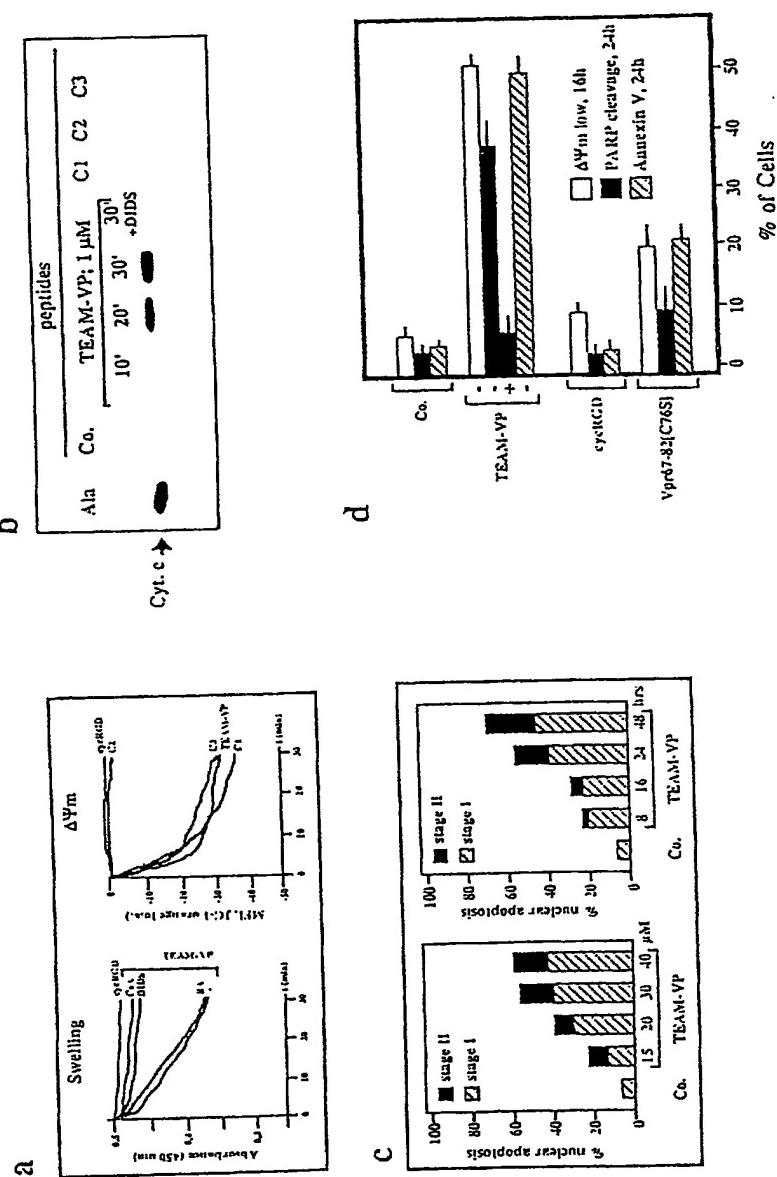


Figure 3

SEQUENCE LISTING

<110> THERAPTOsis S.A.

<120> "Peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique et leurs applications en thérapeutique"

<130> CP/61114-1900

<140> FR 03 11 270

<141> 2003-09-25

<160> 30

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 26

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de mariage comme le groupe biotinyle.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 4, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former

SEQUENCE LISTING

<110> THERAPTOSIS S.A.
<120> "Peptides possédant notamment une activité anti-angiogénique et leurs applications en thérapeutique"
<130> CP/61114-1900
<140> FR 03 11 270
<141> 2003-09-25
<160> 26
<170> PatentIn version 3.1

<210> 1<211> 26
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> soit un G soit un GG dont l'extrémité amino-terminale est libre, alkylée, acylée, notamment acétylée, ou comporte un groupe de mariage comme le groupe biotinyle.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 4, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> soit un C, auquel cas X en position 2 = X en 9, les 2 C étant alors réunis par un pont disulfure, ou X en 2 est capable de former un pont lactame avec X en 4, l'un de X en 2 ou X en 9 étant un acide aminé porteur d'un groupement acide, comme A ou D, l'autre portant une fonction aminée, comme Q, N.

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> soit un motif R, soit un motif K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> est un acide aminé aliphatique dont l'extrémité C-terminale est amidée.

<220>

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tétra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore X en 5 est un motif C dont la chaîne latérale sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle ...

<400> 1

Xaa	Xaa	Arg	Gly	Asp	Xaa	Phe	Gly	Xaa	Xaa	Leu	Leu	Phe	Ile	His	Phe
1					5								10		15

Xaa	Ile	Gly	Ser	Xaa	His	Ser	Xaa	Ile	Xaa
								25	

<210> 2
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Human VIH

 <220>
 <221> DISULFID
 <222> (3)..(10)
 <223>

<400> 2

Gly	Gly	Cys	Arg	Gly	Asp	Met	Phe	Gly	Cys	Gly	Gly	Leu	Leu	Phe	Ile
1					5								10		15

His	Phe	Arg	Ile	Gly	Ser	Arg	His	Ser	Arg	Ile	Gly
								25			

<210> 3
 <211> 28

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> soit un motif M, soit un motif nor-Leucine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> soit un motif, soit une succession de deux motifs di-, tri- ou tetra-peptidiques composée de G ou d'une combinaison de G et de S, comme GG, GGG, GGGG, GGS, GGGS, GGSGGS, ou encore X en 5 est un motif C dont la chaîne latérale sert de point de liaison covalente avec un groupe 3-nitro-2-pyridinesulfényle ...

<400> 1

Xaa Xaa Arg Gly Asp Xaa Phe Gly Xaa Xaa Leu Leu Phe Ile His Phe
1 5 10 15

Xaa Ile Gly Ser Xaa His Ser Xaa Ile Xaa
20 25

<210> 2
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 2

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 3
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 3

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 3

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 4
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 4

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Phe Ile His
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 5
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)

<210> 4
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 4

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Phe Ile His
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 5
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 5

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Ser Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 6
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 6

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 7
<211> 29
<212> PRT
<213> Human VIH

<223>

<400> 5

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Ser Leu Phe Ile

1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 6

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 6

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile

1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> NR représentant un motif N-alkylarginine

<400> 7

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Asn Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 8
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 8

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 9
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 9

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 10
<211> 28
<212> PRT

<223> NR représentant un motif N-alkylarginine

<400> 7

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile

1 5 10 15

His Phe Asn Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 8

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 8

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Arg

1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 9

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 9

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Ser Ile

<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(9)
<223>

<400> 10

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupe acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés X (X)-C-O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupe acide, et l'autre porte une amine

<400> 11

Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa
1 5

<210> 12
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 12

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

1

5

10

15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
 20 25

<210> 10
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Human VIH

<220>
 <221> DISULFID
 <222> (3)..(9)
 <223>

<400> 10

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Arg
 1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
 20 25

<210> 11
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Human VIH

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés
 X (X)-C-
 O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un
 porte un
 groupe acide, et l'autre porte une amine

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> le motif RGD par un pont lactame entre les acides aminés
 X (X)-C-

His Phe Arg Ile Gly Cys Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 13
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 13

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

Phe Phe Arg Ile Gly Cys Arg Phe Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 14
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 14

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 15
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

O-NH-(X'), X et X' étant des acides aminés tels que l'un porte un groupe acide, et l'autre porte une amine

<400> 11

Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa
1 5

<210> 12

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 12

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Cys Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 13

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 15

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Arg Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 16
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 16

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Phe Ile His
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 17
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 13

Gly	Gly	Xaa	Arg	Gly	Asp	Met	Phe	Gly	Xaa	Gly	Gly	Leu	Leu	Phe	Ile
1															15

Phe	Phe	Arg	Ile	Gly	Cys	Arg	Phe	Ser	Arg	Ile	Gly				
20															

<210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 14

Gly	Gly	Xaa	Arg	Gly	Asp	Met	Phe	Gly	Xaa	Gly	Gly	Leu	Leu	Phe	Ile
1															15

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 17

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Ser Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 18

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 18

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 19

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> NR représentant un motif N-alkylarginine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 19

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 15
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un
porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un
porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 15

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Arg Ile.
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 16
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un
porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 20
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 20

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Ser Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 21
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 21

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Ser Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 16

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Phe Ile His
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 17
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 17

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Ser Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 22
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 22

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 23
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 23

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 24
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<210> 18
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 18

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Lys Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 19
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> NR représentant un motif N-alkylarginine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> AMIDATION

<400> 24

Gly Gly Cys Arg Ala Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 25
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH
<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> AMIDATION

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<400> 25

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Ala Ile Gly Ser Arg His Ser Ala Ile Gly
20 25

<210> 26
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> AMIDATION

<400> 26

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Gly Leu Leu Phe Ile His
1 5 10 15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 19

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 20
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 20

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Ser Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

61114-1900 theraptosis.ST25

<210> 21
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 21

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Ser Ile
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 22
<211> 28
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un

porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 22

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Arg
1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 23

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (3) .- (3)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides aminés tels que l'un porte un groupement acide, et l'autre porte une amine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10) .. (10)

<223> X en 3 et X en 10 étant des acides amines tels que l'un porte un
groupement acide, et l'autre porte une amine

<400> 23

Gly Gly Xaa Arg Gly Asp Met Phe Gly Xaa Gly Gly Leu Leu Phe Ile
 1 5 10 15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 24

<211> 28

<212> PRT

61114-1900 theraptosis.ST25

<213> Human VIH

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<400> 24

Gly Gly Cys Arg Ala Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile

1

5

10

15

His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 25

<211> 28

<212> PRT

<213> Human VIH

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<220>

<221> DISULFID

<222> (3)..(10)

<223>

<400> 25

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly Leu Leu Phe Ile

1

5

10

15

His Phe Ala Ile Gly Ser Arg His Ser Ala Ile Gly

20

25

<210> 26
<211> 27
<212> PRT
<213> Human VIH.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> AMIDATION

<400> 26

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Gly Leu Leu Phe Ile His

1

5

10

15

Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly
20 25

<210> 27
<211> 16
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223>

<400> 27

Leu Leu Phe Ile His Phe Arg Ile Gly Ser Arg His Ser Arg Ile Gly

1

5

10

15

<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> MOD_RES

61114-1900 theraptosis.ST25

<222> (12)..(12)
<223>

<400> 28

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly
1 5 10

<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223>

<400> 29

Gly Gly Cys Arg Ala Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly
1 5 10

<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> Human VIH

<220>
<221> DISULFID
<222> (3)..(10)
<223>

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223>

<400> 30

61114-1900 theraptosis.ST25

Gly Gly Cys Arg Gly Asp Met Phe Gly Cys Gly Gly
1 5 10

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1... / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	CP 61114-1900																																
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 11 270																																
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																																	
PEPTIDES POSSEZANT NOTAMMENT UNE ACTIVITE ANTI-ANGIOGENIQUE ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE																																	
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																	
THERAPTOSIS																																	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																	
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2">JACOTOT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2">Etienne</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2">171, Rue lecourbe</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>75015</td> <td>PARIS</td> </tr> </table>		Nom		JACOTOT		Prénoms		Etienne		Adresse	Rue	171, Rue lecourbe		Code postal et ville	75015	PARIS																	
Nom		JACOTOT																															
Prénoms		Etienne																															
Adresse	Rue	171, Rue lecourbe																															
	Code postal et ville	75015	PARIS																														
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2">BORGNE-SANCHEZ</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2">Annie</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2">10, Rue de Budapest</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>75009</td> <td>PARIS</td> </tr> </table>		Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>				Nom		BORGNE-SANCHEZ		Prénoms		Annie		Adresse	Rue	10, Rue de Budapest		Code postal et ville	75009	PARIS													
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																	
Nom		BORGNE-SANCHEZ																															
Prénoms		Annie																															
Adresse	Rue	10, Rue de Budapest																															
	Code postal et ville	75009	PARIS																														
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nom</td> <td colspan="2">DUPONT</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td colspan="2">Sylvie</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td colspan="2">225/227, Rue de la Croix Nivert</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>75015</td> <td>PARIS</td> </tr> </table>		Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>				Nom		DUPONT		Prénoms		Sylvie		Adresse	Rue	225/227, Rue de la Croix Nivert		Code postal et ville	75015	PARIS													
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																	
Nom		DUPONT																															
Prénoms		Sylvie																															
Adresse	Rue	225/227, Rue de la Croix Nivert																															
	Code postal et ville	75015	PARIS																														
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">DATE ET SIGNATURE(S)</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">DU (DES) DEMANDEUR(S)</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">OU DU MANDATAIRE</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">(Nom et qualité du signataire)</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Mandataire Chantal PEAUCELLE</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">92-1189</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Paris, le 3 octobre 2003</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>		Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>				DATE ET SIGNATURE(S)				DU (DES) DEMANDEUR(S)				OU DU MANDATAIRE				(Nom et qualité du signataire)				Mandataire Chantal PEAUCELLE				92-1189				Paris, le 3 octobre 2003			
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																	
DATE ET SIGNATURE(S)																																	
DU (DES) DEMANDEUR(S)																																	
OU DU MANDATAIRE																																	
(Nom et qualité du signataire)																																	
Mandataire Chantal PEAUCELLE																																	
92-1189																																	
Paris, le 3 octobre 2003																																	



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

cerfa
N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	CP 61114-1900
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 11 270
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
PEPTIDES POSSEZANT NOTAMMENT UNE ACTIVITE ANTI-ANGIOGENIQUE ET LEURS APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE	
LE(S) DEMANDEUR(S) :	
THERAPTOSIS	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).	
Nom REBOUILLAT	
Prénoms Dominique	
Adresse	Rue 36, Rue du Hameau
	Code postal et ville 75015 PARIS
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>	
Nom	
Prénoms	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>	
Nom	
Prénoms	
Adresse	Rue
	Code postal et ville
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>	
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Mandataire Chantal PEAUCELLE 92-1189 Paris, le 3 octobre 2003	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.